TRAITEMENT DE SUBSTITUTION DANS LA DÉPENDANCE AUX OPIACÉS

(PAR LE DOCTEUR GAËTAN THOMAS)

Le principe du traitement de substitution consiste à remplacer l'usage illégal d'opiacés (généralement l'usage intraveineux d'héroïne, un opiacé à courte durée d'action) par l'usage contrôlé par une autre voie d'administration que la voie intraveineuse d'un opiacé à longue durée d'action. On utilise à cette fin la méthadone (un agoniste complet, à usage oral) ou la buprénorphine (un agoniste partiel, à usage sublingual). Un soutien psycho-social adéquat est bien entendu essentiel dans ce contexte.

En Belgique, deux médicaments sont autorisés, par consensus depuis 1994 et par arrêté royal depuis 2004, comme substituts dans la dépendance aux opiacés: la méthadone (voie orale, préparation magistrale p. ex. de capsules, de sirop) et la buprénorphine (voie sublinguale, Subutex ® ou, en association à la naloxone, Suboxone®).

En réduisant l'usage intraveineux illégal d'opiacés, on espère également enrayer la propagation d'infections telles que le sida ou l'hépatite B ou C (problématique des aiguilles contaminées), et améliorer l'état de santé général et le fonctionnement social du toxicomane (baisse de la criminalité, réintégration sociale).

Le traitement de substitution doit être supervisé par des personnes compétentes (médecins et autres) dans toute la problématique de la toxicomanie. La législation belge prévoit qu'un médecin qui prescrit simultanément à plus de 2 patients un traitement de substitution, doit répondre à certaines conditions spécifiques. Celles-ci prévoient entre autres d'être enregistré auprès d'un centre d'accueil agréé. La délivrance des médicaments de substitution doit être assurée par un pharmacien d'officine. Le pharmacien peut éventuellement aussi délivrer les médicaments à une personne mandatée pour une ou plusieurs personnes, à condition que celles-ci résident ou soient suivies dans un centre de traitement de la toxicomanie.

Propriétés pharmacocinétiques des produits

Méthadone

La méthadone est un agoniste pur des récepteurs opiacés µ (ces récepteurs sont responsables des effets euphoriques des opiacés). Ceci explique d'une part sa capacité à prévenir l'état de manque et le besoin irrépressible d'opiacés, et d'autre part que les effets euphoriques de l'héroïne soient atténués voire bloqués lors d'un traitement à base de méthadone.

-Elle est très liposoluble, fortement et rapidement absorbée (> 90%) au niveau digestif.
-La prise est donc orale; le pic plasmatique est atteint en 2 à 6 heures.
-Elle possède une longue demi-vie (24 à 36 h,10 à 80 h selon les individus), ce qui permet généralement une seule prise par jour, sauf chez les métaboliseurs rapides (augmenter la dose pour rester à une seule prise ou passer à deux voir trois prises par jour) et chez les métaboliseurs lents (passer à une prise tous les deux jours)

-Accumulation tissulaire progressive (il peut donc survenir des effets de manque durant les 7 à 10 premiers jours de traitement; c'est cette accumulation qui explique aussi que le manque de méthadone sous traitement n'apparaisse que 2 à 3 jours après la dernière prise, selon le patient) et son steady-state est atteint après 5 jours, ce qui explique les dangers de surdose en début de traitement.

-Sa métabolisation est hépatique, via le cytochrome P450, d'où certaines interactions médicamenteuses et des variations individuelles influant sur le nombre de prises quotidiennes.

-Elimination urinaire.

Buprénorphine

La buprénorphine est un agoniste partiel de forte affinité des récepteurs opiacés µ et un antagoniste des récepteurs kappa des opiacés.
Grâce à cette combinaison, la buprénorphine est un médicament relativement sûr, avec un effet plafond en cas de surdose.

L'affinité aux récepteurs est à ce point importante que, si d'autres opiacés y sont liés, ils seront déplacés, ce qui provoquera un syndrome de manque.

Il est donc nécessaire d'attendre la libération des récepteurs afin que l'action agoniste l'emporte.

Elle est très liposoluble et donc bien absorbée au niveau digestif mais possède une faible biodisponibilité (20 %) en raison d'un effet important du premier passage hépatique. C'est pourquoi, elle sera prise par voie sublinguale uniquement, le pic étant atteint environ en 2 heures.

Posologie et mode d'emploi

Méthadone

La dose de départ et la dose d'entretien ne dépendent

-ni de la quantité d'héroïne prise au préalable

-ni du mode de consommation

-ni de la durée de consommation

-ni des doses prises dans le cadre d'un traitement précédent

Dose initiale

-10 à 30 mg

-risque mortel à 40 mg. Pour un médecin débutant, il est préférable de ne pas dépasser la dose de 20 mg. Il est prouvé que les personnes qui entrent en traitement présentent davantage de risque de mourir pendant le premier mois qu'avant d'entrer en traitement.

Ceci peut être du à deux phénomènes :

- une dose trop élevée impliquant un risque d'overdose mortelle par accumulation, notamment au troisième jour (J3)
- une dose insuffisante induisant des symptômes de manque et donc un risque de compensation via la consommation d'opiacés illicites ou de benzodiazépines.

Cette prescription se fera donc uniquement sous forme de sirop avec délivrance et consommation journalières en officine, sauf jours fériés. Ce mode de délivrance permet de s'assurer de la quantité ingérée par le patient lorsqu'il se présente en consultation et de s'assurer simplement de la réelle prise du produit. Sous forme de gel, les patients peuvent la mettre en bouche sans l'avaler (accumulation de gel de méthadone pour sa consommation personnelle ou revente).

Première semaine

- Consultation quotidienne (attention à J3)
- augmenter la dose de 5 à 10 mg/jour, MAX 20-30 mg sur la semaine. Donc, ne jamais entamer un traitement la veille d'un week-end.

Ensuite

- Max 10-20 mg/sem
- De 60/80 à 120 mg /j = Phase de stabilisation qui peut durer plusieurs années.

On utilise le mode de délivrance journalière jusqu'à l'obtention d'une dose d'entretien stabilisée.

Comment évaluer le patient en début de traitement à la méthadone?

Il faut tenir compte de la clinique des opiacés, c'est-à-dire rechercher:

- **les signes de manque** d'opiacés qui sont: tremblements, sudation, diarrhée, tachycardie, augmentation de la tension artérielle, mydriase, maux de ventre, myalgies, ...

Mais **EGALEMENT** **les signes d'imprégnation trop importante** en opiacés, dont le premier signe est la somnolence.

En résumé, chez un patient recevant 40 mg de méthadone, ne présentant plus de signe de sevrage **MAIS** ayant toujours une grande appétence pour l'héroïne **ET** ne présentant pas de signe d'imprégnation trop importante, on peut augmenter encore un peu la dose pour diminuer son envie compulsive de consommer.

Phase de sevrage (à entamer lorsque le patient le souhaite et témoigne d'une certaine stabilisation médico-psycho-sociale.

Points de repères :

- respecter le rythme que souhaite le patient lorsque celui-ci désire prendre son temps
- posologies : ne pas diminuer de plus de 10% de la dose par palliers de 3 à 4 semaines par exemple, selon l'évolution du patient.

Conseils généraux

- **Ne jamais entamer un traitement le soir ou la veille d'un w-e**
- **Prévenir le patient de la courte durée d'action de la méthadone en début de traitement et du fait qu'elle n'agira 24h qu'après imprégnations quotidiennes successives, càd au bout d'une semaine à 10 jours**

- **La prescription sous forme de sirop et la consommation quotidienne à l'officine sont impératives en début de traitement, et le plus longtemps possible (minimum 6 semaines).**
- **En l'absence de consommation de méthadone pendant trois jours, il peut être indiqué de réduire la dose. Il faut réévaluer la situation si le délais est de cinq jours.**

- **Un héroïnomane moyen consommera moins d'héroïne et restera plus longtemps en traitement s'il est maintenu à des doses de méthadone plus élevées qu'à des doses plus faibles (des doses inférieures à 60 mg sont généralement considérées comme insuffisantes).**

- **Les personnes souffrant d'un niveau élevé de détresse émotionnelle, de certains troubles de la personnalité notamment proches de la schizophrénie devraient être maintenues à des doses plus élevées. Prudence cependant lors d'une co-dépendance à l'alcool ou aux benzodiazépines, sachant aussi que ces dépendances peuvent résulter d'une sous-médication de méthadone.**

Buprénorphine

Précautions à prendre avant la première prise de buprénorphine:

Il faut demander au patient à quand remonte sa dernière consommation d'un opiacé (héroïne, méthadone, ...) car, vu la grande affinité de la buprénorphine pour les récepteurs, le patient peut ressentir des symptômes de sevrage si le comprimé est pris trop tôt.

Avant la première prise de buprénorphine, on va donc veiller à attendre minimum 6 heures après la dernière prise d'héroïne ou 24 à 48 heures après la dernière dose de méthadone ou encore attendre les premiers symptômes de manque.

Phase d'induction

- J 1 : dose initiale : 4 mg. Si aucun signe de sédation 4h après la première dose, complément de 2 à 4 mg le même jour possible. Donc, max 6 à 8 mg/j.
- J 2 : 12 mg à 16 mg
- J 3 : 16 à 24 mg

Phase d'entretien

Maintenir un dosage adéquat durant plusieurs mois (voir plusieurs années), le temps que le patient acquière une stabilité psycho-sociale.

Phase de sevrage

Il n'y a pas de protocole bien établi mais il important de respecter le rythme du patient.

A titre d'exemple:

- si sup. à 16 mg ; diminution de 4 mg/sem
- entre 16 et 8 mg ; diminution de 2 à 4 mg/sem
- inf à 8 mg ; diminution de 2 mg/sem

Il semblerait qu'une diminution des doses de buprénorphine (effet agoniste partiel) soit plus supportable que celle des doses de méthadone (effet agoniste pur)

Mode d'emploi

Laisser dissoudre le comprimé pendant plusieurs minutes sous la langue sans avaler la salive (l'absorption digestive de la buprénorphine induit une diminution de son effet substitutif et l'apparition d'effets secondaires digestifs). La prise d'un verre d'eau avant la prise peut être utile.

Conseils généraux

Les recommandations par rapport à la délivrance du produit sont les mêmes que celles énoncées pour la méthadone

Effets secondaires des produits

Méthadone

Plusieurs effets indésirables sont décrits pour la méthadone.

- **Effets prolongés les plus fréquents**: sudation augmentée, constipation, troubles de la libido, insomnie, modification de l'appétit.
- **Effets observés surtout au cours des 6 premiers mois**: les mêmes que ceux des effets prolongés + mictions difficiles, retard d'éjaculation, œdèmes des membres inférieurs, douleurs articulaires, nausées, vomissements, hypotension, bradycardie et **allongement du QT avec risque de torsade de pointe (dosage sup ou égal à 100-150 mg)**
- Effets psychiques disparaissant en quelques jours ou semaines: céphalées, euphorie (deuil de cet effet), sédation excessive (attention au surdosage!) ou agitation.

Buprénorphine

Ils sont identiques à ceux de la méthadone SAUF :

- la survenue de symptômes de sevrage lorsque la buprénorphine est prise avant la fin d'activité de l'opiacé pris précédemment
- syncopes et étourdissement
- rarement, des hallucinations, une élévation des transaminases et hépatite
- l'allongement du QT qui n'a PAS été démontré avec la buprénorphine

Comment traiter les effets secondaires de la méthadone/buprénorphine?

- On peut adapter la dose du médicament de substitution employé.
- On peut, si besoin est, remplacer un produit par un autre (méthadone<>buprénorphine) puisque chaque personne réagit différemment à chaque produit.
- On peut associer, avec prudence et réévaluations fréquentes, d'autres traitements tels que laxatifs, antalgiques, antiémétiques, antidépresseurs, …

En cas d'insomnie, une prise matinale de méthadone/buprénorphine est préférable.

Interactions médicamenteuses

Afin de réduire au maximum le risque d'effets indésirables (sédation, dépression respiratoire) qui peuvent être fatals, il convient de tenir compte, au moment de déterminer la dose de départ, de facteurs tels que le degré de dépendance, la variabilité interindividuelle de réponse à ces médicaments, l'usage concomitant de sédatifs (p.ex. d'alcool, d'antidépresseurs ou de benzodiazépines) ou de médicaments susceptibles d'inhiber, par exemple, le métabolisme de la méthadone ou de la buprénorphine.

Méthadone

La méthadone est métabolisée au niveau hépatique, via le cytochrome P450, c'est pourquoi une longue liste de médicaments vont interagir avec sa métabolisation.

Une attention particulière doit tout d'abord être portée sur ces quelques produits **augmentant** la méthadonémie et donc la sédation (d'autant plus si ceux-ci sont associés entre eux):

1. les dépresseurs du système nerveux central tels que les anxiolytiques, les neuroleptiques, les antihistaminiques H1, les barbituriques et l'alcool.
2. les antidépresseurs tels que les SSRI, l'amitriptyline, les antifongiques, les macrolides, la cimétidine.

D'autres médicaments vont diminuer la méthadonémie et peuvent induire des signes de manque, notamment les antituberculeux, les antiviraux utilisés contre le HIV et les anti-épileptiques.

Médicaments (liste non-exhaustive)	Effets	Signes cliniques
Rifampicine, phénytoïne, carbamazepine, barbituriques, éthanol (chronique), acide ascorbique, isoniazide, rétinovir, névirapine, (possiblement efavirenz)	Induction enzymatique : diminution de la méthadonémie	Signes de manque
Cimétidine, érythromycine, diazepam, éthanol (en aigu), fluvoxamine, amitryptiline, propoxyphene, fluconazole, kétoconazole, alkalinisants urinaires fluoxétine, paroxétine, fluvoxamine	Inhibition enzymatique : augmentation de la méthadonémie	Sédation et autres effets opiacés

Par ailleurs,

- la méthadone augmente les taux sériques de désipramine et d'AZT (jusqu'à 50 % d'augmentation !)
- la naloxone, la buprénorphine, la codéine,la pentazocine et le tramadol ont un effet agoniste – antagoniste sur les mêmes récepteurs et induisent des signes de manque
- L'amitriptyline diminue la fraction libre de méthadone, la fluvoxamine augmente sa biodisponibilité
- les effets sédatifs de la méthadone sont majorés par les dépresseurs du SNC (alcool, anxiolytiques et neuroleptiques)

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines:

Prudence en début de traitement (adaptation de la dose) et/ou en cas d'adjonction d'un autre médicament et/ou de drogues licites ou illicites.

Autrement, pas de problème en phase de stabilisation.

Buprénorphine

Comme avec la méthadone, on évitera l'emploi concomitant d'autres opiacés ou d'autres dépresseurs du centre respiratoire . Les IMAO augmentent l'effet opiacé de la buprénorphine.

Les contre-indiquations Méthadone

-insuffisance respiratoire sévère, asthme
-insuffisance rénale
-insuffisance hépatocellulaire grave
-état convulsif
-intoxication alcoolique aiguë et delirium tremens
-syndrome abdominal douloureux aigu d' étiologie inconnue, dont l'évolution risquerait d'être Masquée
-âge inférieur à 18 ans (légalement)

Les contre-indiquations Buprénorphine

Les contre-indications énumérées ci-dessous sont dites « relatives » de sorte que chaque situation doit être évaluée au cas par cas.
-injections intraveineuses actuelles de produits licites ou illicites
-grossesse
-polytoxicomanie
-âge inférieur à 15 ans (légalement)
-insuffisance hépatique, rénale ou respiratoire
-hypotension

Prescription

Méthadone

Sirop méthadone : exemple,20 mg /20 ml pendant 7 jours;

R/Chlorhydrate de méthadone cent quarante mg.
Sirop (de sorbitol ou de framboise) ad cent quarante ml
S/ vingt ml (20 mg) /jour
Délivrance et consommation quotidienne à l'officine sauf jours fériés.

Le sirop de sorbitol peut être prescrit pour éviter la constipation

Deux choix sont possibles pour la prescription de sirop :

•soit un nombre de ml égal au nombre de mg, ce qui permet à l'usager de retenir sa dose exacte, et qui diminue le risque d'overdose en cas d'usage abusif, mais qui présente l'inconvénient que les patients en traitement à posologie élevée doivent boire une quantité « écoeurante » de sirop
•soit un nombre constant de ml contenant une dose non forcément équivalente de méthadone, avec le risque d'ingérer une forte dose avec peu de liquide en cas d'abus, par exemple 80 mg dans 20 ml

Gélule méthadone: exemple, 20 mg par gélule pendant 7 jours

R/Chlorhydrate de méthadone vingt mg
carboxyméthylcellulose qs
pf une gélule
Dt sept gélules
S/ une gélule (20 mg)/j
Délivrance et consommation quotidienne à l'officine sauf jours fériés.

Le carboxyméthylcellulose, en dose suffisante rend impossible la solubilisation de la méthadone en vue d'une injection intraveneineuse

remboursement mutuel

Sirop

1 module = 100 g de sirop (75 ml de sirop)
prescription de maximum 4 modules (300 ml)/ordo.

Gélule

1 module = 10 gélules
prescription de maximum 6 modules (60 gélules)/ordo.

Buprénorphine

R/ subutex/suboxone deux ou huit mg
Dt sept/vingt-huit co
S/ une gel/j, délivrance et consommation quotidienne en officine sauf jours fériés si nécessaire

Que choisir : méthadone ou buprénorphine ?

La méthadone et la buprénorphine haut dosage (BHD : Subutex®) sont toutes deux plus efficaces que le placebo dans les traitements substitutifs au long cours, en terme de taux de rétention en traitement et de réduction de consommation d'héroïne.

Il n'a pas été montré de différence d'efficacité entre les deux produits pour ce qui est de la réduction de consommation d'héroïne. Cependant, le taux de rétention sous BHD est inférieur de 20 % à celui observé sous méthadone dans le schéma de traitement utilisé en pratique de médecine générale (doses flexibles).

L'emploi de la buprénorphine est potentiellement moins dangereux en ce qui concerne le risque d'overdose : son effet antagoniste partiel limite la dépression du centre respiratoire par effet plafond. Ce bénéfice potentiel doit cependant être pondéré par une plus grande fréquence de mésusage (injection IV). La buprénorphine est hydrosoluble et donc facilement injectable. Le risque d'overdose est réel si le produit est injecté en cas de polyintoxication (effet additif voire synergique avec d'autres dépresseurs du SNC comme l'alcool ou les benzodiazépines). Ce mésusage plus fréquent accroît également le risque de contamination virale et bactérienne.

La moindre rétention en traitement par la BHD est contrebalancée par le fait que ce produit élargit la palette des traitements et augmente donc l'attrait des filières de soins aux yeux des usagers pour lesquels l'image sociale véhiculée par la méthadone peut être ressentie comme stigmatisante. Le choix entre méthadone et BHD se fera donc au cas par cas, essentiellement en fonction de l'expérience du médecin et des attentes du patient.

Le réseau ALTO propose le protocole suivant:

Dans le cadre de la substitution

La méthadone reste le premier choix, le Subutex® étant en 2ème intention.

Ce choix est motivé par les trois arguments suivants :

- un principe de précaution (la méthadone bénéficie d'une infiniment plus large expérience (temporellement et géographiquement) que le Subutex® dans le traitement au long cours.
- les études comparatives actuellement disponibles montrent une efficacité supérieure de la méthadone dans ce type d'intervention.
- dans un traitement de longue durée, le surcoût financier du Subutex® (selon le dosage, 20 fois plus élevé pour le patient, 13 fois plus élevé pour la sécurité sociale) est un argument à prendre en considération .

Pour la désintoxication

La buprénorphine devient un premier choix, avant la méthadone.

Le syndrome de manque lié à une dégression journalière semble plus supportable avec le Subutex® (effet agoniste partiel) qu'avec la méthadone (effet agoniste pur), ce qui peut faire espérer une plus grande efficacité.

A titre d'exemple :

-J 1 : 2 mg
-J 2 : 6 mg
-J 3 : 8 mg
-J 4 : 10 mg
-J 5 : 8 mg
-J 7 : 6 mg
-J 8 : 4 mg
-J 9 : 2 mg
-J 10 : 1 mg

Un traitement symptomatique est par ailleurs souvent nécessaire.

Ce genre de traitement ne sera efficace que s'il existe une prise en charge psycho-sociale intensive dès le début du traitement et après la fin du traitement médicamenteux (dans un centre de post-cure par exemple).

Cas particuliers

Les patients injecteurs d'héroine : pas de place pour le Subutex® jusqu'à plus ample information (surmortalité évoquée par rapport à la méthadone)

Le traitement d'attente pour l'intervalle entre le premier contact et le démarrage d'un traitement substitutif à la méthadone : l'intérêt du Subutex® dans ce cas est qu'il supprime correctement le manque et rend donc cet intervalle acceptable pour le patient, tout en étant assez facilement réversible si le patient change de cap et n'opte plus pour une substitution.

La phase finale d'une substitution à la méthadone : le Subutex® est intéressant pour relayer la méthadone chez les patients qui supportent mal les paliers dégressifs ou calent "éternellement" à une dose plancher.

La substitution chez une patiente enceinte :

le Subutex® pourrait avantageusement remplacer la méthadone pendant cette période (en tout cas le 3ème trimestre) s'il se vérifie par des études comparatives que le syndrome d'abstinence néonatal est réellement moins fréquent et moins intense. Mais vu l'absence de données valables chez la femme enceinte, le principe de précaution prévaut et la firme contre-indique le Subutex® pendant la grossesse.

Situations particulières :

- en cas de grossesse, la méthadone reste le traitement de choix
- en cas de polytoxicomanie chez un usager injecteur d'héroïne, la préférence sera donnée à la méthadone
- en cas de dépendance à la codéine, l'expérience clinique suggère que la préférence pourrait être donnée à la BHD
- en cas d'insuffisance rénale sévère, la buprénorphine est contre-indiquée
- en cas d'insuffisance hépatique sévère, la buprénorphine est contre-indiquée
- en cas d'insuffisance respiratoire sévère, la méthadone et la buprénorphine sont contre-indiquées
- en cas de QT long, la buprénorphine sera préférée à la méthadone

D'autres avantages potentiels de la BHD par rapport à la méthadone ont été avancés mais ne sont à ce jour pas confirmés par les études cliniques : sevrage plus aisé, administration bi- ou tri-hebdomadaire possible, interactions médicamenteuses moins fréquentes et moins importantes, syndrome d'abstinence du nouveau-né moins fréquent et plus court.

Depuis juin 2008, la BHD est proposée en association fixe avec de la naloxone (Suboxone®). Sur le plan théorique ce concept est séduisant : en usage sublingual, l'effet est équivalent à celui de la BHD seule, mais en usage IV la naloxone induirait un désagréable sevrage précipité, décourageant le patient de recommencer.

Toutefois, l'expérience clinique avec cette nouvelle association est actuellement encore très limitée.

Plus particulièrement, le bénéfice de sécurité attendu (moindre recours à l'injection) n'a à ce jour été montré que de façon limitée, dans une seule étude basée sur questionnaires et menée sur un petit nombre de patients. De plus, cette étude a été réalisée dans un contexte très éloigné des soins de santé de première ligne. Par ailleurs, aucune donnée n'est encore disponible sur l'innocuité de l'administration quotidienne de naloxone à long terme. Il est donc prématuré de se prononcer sur la place relative de cette association par rapport à la BHD seule.

Conclusion

En pratique, le choix entre méthadone et BHD se fera au cas par cas, en tenant compte de l'expérience du praticien, de la préférence du patient et des données issues de la littérature énoncées précédemment. Ainsi, par exemple, certains praticiens donneront éventuellement la préférence à la méthadone en cas de trouble psychiatrique sévère.

Si les deux produits se retrouvent à égalité dans ce colloque singulier, il est recommandé d'utiliser la méthadone en première intention.

Il n'existe pas de données de qualité permettant de savoir à quel(s) type(s) de patient la méthadone ou la BHD conviendrait le mieux dans le cadre d'un traitement de substitution ou de sevrage. Des guidelines relèvent cependant quelques situations particulières.

La méthadone devient le premier choix dans les situations particulières suivantes :

- usage IV chez un polytoxicomane
- grossesse ou risque de grossesse

La buprénorphine devient le premier choix dans les situations particulières suivantes :

- allongement du QT, congénital ou acquis, notamment secondairement à des médicaments
- dépendance à la codéine

Comment passer de la méthadone à la buprénorphine ?

Une équivalence entre les 2 produits en cas de switch de l'un vers l'autre a été décrite. 80 mg de méthadone correspondraient à 16 mg de buprénorphine.
Pratiquement, il faut réduire le dosage de méthadone à 30 mg idéalement puis stopper la méthadone durant 2 ou 3 jours (le patient va être moins bien), puis en présence de signes de manque majorés, le patient prend 4 mg de buprénorphine. S'il est soulagé en partie, on continue avec une deuxième prise de 4 mg. S'il ressent encore plus le manque, il faut attendre encore 1 jour ou 2 et surtout ne pas donner de la buprénorphine car cela va aggraver les symptômes de manque.

Qu'est-ce que la naloxone?

Quand l'utilise-t-on?

La naloxone est un antagoniste pur des morphiniques. En se situant sur les mêmes sites récepteurs des morphiniques, il contrecarre la dépression respiratoire, le myosis, l'analgésie. Le délai d'action varie de 1/2 à 2 minutes après l'administration IV, à 3 minutes après administration IM ou sous-cutanée. Ce produit a une très courte durée d'action (½ vie de 45 à 90 minutes).
On utilise la naloxone en aigu, en cas de dépression du centre respiratoire sous l'effet des morphiniques (risque d'overdose). La courte durée d'action de ce produit nécessite des injections répétées et un suivi cardio-respiratoire très strict.

Questions/ Réponses

Quels sont les signes physiques de « manque » à l'héroïne?

Les signes de manque d'opiacés objectivables sont: tremblements, sudation accrue, diarrhée, tachycardie, augmentation de la tension artérielle, mydriase, éternuements, « nez qui coule et yeux qui pleurent », douleurs musculaires et crampes, maux de ventre, nausées et vomissements.

S'ajoutent à cela des signes plus subjectifs: sensation de froid intense, angoisse et irritabilité, insomnie, hypersensibilité à la douleur.

Note: Fréquemment, lorsqu'un patient n'a pas reçu sa dose quotidienne à temps, l'angoisse de ressentir des signes physiques de manque prend le pas sur un réel état de manque

Doit-on systématiquement faire un examen d'urines?

Non. Il peut être utile lorsqu'on a un doute sur la consommation d'un opiacé ou d'un autre produit psychotrope MAIS:

- c'est un examen cher, remboursé uniquement en cas de positivité
- il ne nous renseigne pas sur la quantité du produit
- en cas de prise de codéine, on peut avoir des faux positifs à d'autres opiacés illicites
- cet examen peut encourager la consommation d'opiacés juste avant la consultation afin de rendre le résultat positif

Quelle précaution impérative dois-je prendre chez les femmes qui débutent un traitement de substitution?

- Il faut veiller à mettre les femmes qui débutent un traitement de substitution sous contraception pour éviter le risque de grossesse.
  En effet, lors de d'arrêt de la prise d'héroïne (qui entraîne en chronique une aménorrhée), il y a une régulation des cycles hormonaux et donc des fécondations éventuelles.
- Le médecin doit induire cette contraception, la patiente étant en général déjà « habituée » et ne prend plus de précaution.

Quelles précautions le patient en traitement de substitution doit-il prendre à la maison?

Il est impératif que le patient mette son traitement à l'abri des enfants mais également des autres personnes vivant avec lui. Il convient de lui parler du danger couru par une personne non traitée qui ingérerait sa dose de méthadone par erreur. Les personnes de faible poids comme les enfants sont évidemment plus fragiles et plus à risque de faire une overdose.

La buprénorphine est, à ce sujet, beaucoup plus sûre puisqu'elle n'est résorbée que par voie sublinguale. Avalée, elle n'est pratiquement pas résorbée au niveau de l'estomac et ne provoquera que des nausées et des vomissements.

Faut-il parler des autres produits consommés par un patient sous traitement de méthadone/buprénorphine?

Oui. C'est extrêmement important! Lors d'un traitement de substitution, un des paramètres importants à suivre est la consommation d'autres psychotropes tels que nicotine, alcool, cocaïne, cannabis, médicaments psychotropes.

Si, durant le traitement de substitution, le patient augmente de manière excessive sa consommation d'un de ces produits, il faut se poser des questions quant à la pertinence du traitement. Ces patients sont susceptibles de remplacer une dépendance à un produit par une autre dépendance.
On n'arrêtera certainement pas le traitement de substitution mais on pourra adapter les doses de méthadone/buprénorphine ou mettre en place d'autres supports que le médicament, tels que une aide psychologique ou un traitement médicamenteux contrôlé (dérivés nicotiniques, médicaments diminuant l'appétence pour l'alcool comme le disulfirame = Antabuse®, l'acamprosate = Campral®, ...).

- **Le traitement de substitution doit-il être stoppé chez un patient devant subir une opération?**
- **Quelles précautions dois-je prendre lorsque mon patient doit subir une opération ou un examen à l'hôpital? Quels conseils puis-je lui donner?**

- Non. En informant l'anesthésiste du traitement et de la dose prise, celui-ci pourra adapter sa prise en charge au cas par cas .
- Par rapport à un individu non substitué, un patient sous morphiniques (méthadone ou buprénorphine) peut réagir différemment aux drogues de l'anesthésiste. Celui-ci doit donc impérativement être prévenu du traitement suivi.
  On encouragera nos patients à préférer, dans la mesure du possible, une anesthésie locorégionale lorsque la chirurgie employée le permet (chirurgies du membre supérieur, du membre inférieur, urologique, du petit bassin). Ce type d'anesthésie permet d'éviter des symptômes de sevrage post-op et peut être néanmoins très bien toléré à l'aide de sédation performante non morphinique (par exemple benzodiazépines, propofol = Diprivan®, ...).
- En effet, l'anesthésie générale a quelques désavantages: une anesthésie générale de qualité nécessite l'emploi de morphiniques à courte durée d'action qui ne poseront pas beaucoup de problèmes durant l'opération en raison de leur puissance mais qui peuvent induire un sevrage en post-op puisqu'il faudra attendre 1 à 2 heures avant que le patient ne puisse reprendre son traitement de substitution.

En début de traitement, que peut-on faire si le patient me réclame une dose trop importante parce qu'il connaît déjà le produit?

Beaucoup d'héroïnomanes ont déjà fait l'expérience d'une ou l'autre gélule de méthadone reçue ou achetée. Ils peuvent alors tenter d'avoir des doses plus fortes car ils savent déjà que 20 mg (par exemple) sera insuffisant pour calmer leur manque. Cependant, il FAUT commencer à un bas dosage par souci d'efficacité de la prise en charge et de protection du patient et du médecin. Quoi qu'ils en disent, 20 mg les aidera de toute façon à calmer le manque.

Comment reprendre le traitement de substitution si celui-ci est interrompu depuis plusieurs jours?

On devra, dans ce cas, réévaluer la situation et très souvent diminuer la dose prescrite, parfois jusqu'à la dose de départ.
En effet, après 5 jours sans méthadone, le corps a éliminé une partie importante de la méthadone et donc le patient redevient susceptible de faire une overdose s'il reçoit une dose trop importante En cas d'interruption de traitement à la buprénorphine, il n'y a pas de danger d'overdose si la prise de buprénorphine n'est pas associée à celle d'autres psychotropes.
Cependant, il est impératif d'attendre les premiers signes de manque avant de reprendre la 1ère dose de buprénorphine afin d'éviter un syndrome de sevrage.

Doit-on accepter de prescrire des benzodiazépines à des patients en traitement de substitution? Peut-on prescrire un autre médicament?

La question n'est pas d'accepter ou de refuser catégoriquement. Avant tout, il faut rester dans le contexte médical et évaluer tout d'abord si le traitement de substitution est bien adapté et s'il y a une réelle indication des benzodiazépines (anxiété généralisée, troubles du sommeil majeur).
Si on choisit de prescrire des benzodiazépines, des précautions sont à prendre en particulier chez les patients usagers de drogues, afin d'éviter des problèmes de dépendance et de tolérance aux benzodiazépines. Il faut informer le patient des effets secondaires de ces médicaments et être particulièrement vigilant quant à la dose prescrite et la délivrance du produit. On peut établir une délivrance adaptée au patient, hebdomadaire ou même quotidienne si nécessaire.
Des alternatives aux benzodiazépines sont évidemment possibles, par exemple le trazodone, un antidépresseur utilisé plutôt pour son action sédative, peut être employé lors des problèmes d'insomnie.

Un patient me dit avoir consommé une dose excessive de méthadone, quel est le risque d'overdose?

Le risque d'overdose dépend de la personne, de la quantité réelle ingérée, du mode de consommation, de l'heure de consommation et de l'association avec d'autres psychotropes.
Le risque MAXIMUM se situe dans les 2 à 4 heures suivant la prise de l'opiacé, c'est-à-dire lors du pic plasmatique de la méthadone. Si, à ce moment là, le patient présente des signes d'imprégnation d'opiacés tels que la somnolence, le myosis, une surveillance cardio-pulmonaire étroite est nécessaire.
Si on décide d'utiliser de la naloxone, il est important de ne pas se contenter d'une injection mais de réévaluer toutes les 5 à 10 minutes l'état du patient.

Que faire en cas de rechute? Faut-il abandonner le traitement de substitution chez un patient qui rechute fréquemment et qui semble rejeter toute forme d'aide?

- La rechute n'est PAS une raison pour arrêter le traitement de substitution. Tant que la balance risques/bénéfices est en faveur des bénéfices, il faut continuer le traitement .
  Si le patient désire continuer son traitement malgré son manque de compliance, un suivi médical continu est très important pour lui. Cela va contribuer à une diminution des risques et, de manière générale, à une diminution de la morbidité et de la mortalité.
- Cependant, forcer un patient à suivre un traitement de substitution ne sert à rien. Cela doit venir de lui. Quant à nous, nous pouvons l'identifier en tant qu'acteur principal de son traitement, en tant qu'adulte responsable de ses décisions.

Doit-on parvenir à l'abstinence totale d'héroïne chez un patient toxicomane?

Non, pas nécessairement. L'arrêt total d'héroïne après une ou deux rechutes existe mais c'est loin d'être la règle.
Souvent, il peut rester une consommation résiduelle d'héroïne (= une rechute), surtout en début de traitement. Le patient n'osera pas toujours en parler; il faut l'encourager à le faire et ne pas considérer cette rechute comme un échec thérapeutique. Parler librement de ces rechutes permet de voir en quoi elles sont problématiques pour le patient et d'évaluer la prise de risques liée à ces rechutes.
De nouveau, tant que la balance bénéfices/risques est en faveur des bénéfices, la prise en charge doit être considérée comme efficace.

Comment réagir face à un patient agressif qui réclame une prescription de méthadone/buprénorphine ou d'autres médicaments psychotropes?

- Avant tout, il faut songer à sa propre sécurité et à la sécurité du patient. Il est inutile et dangereux d'affronter un patient menaçant dans le cabinet. Il vaut mieux lui prescrire la plus petite dose possible (par exemple, s'il réclame de la méthadone, 20 à 30 mg maximum). Dès sa sortie de votre cabinet, vous pouvez toujours porter plainte au bureau de police le plus proche.
- En résumé, lorsqu'un patient, toxicomane ou non, est menaçant, il vaut mieux obtempérer et, lorsqu'on est en sécurité, prévenir la police. On agit à ce moment sur le principe de la légitime défense.